

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-263194

(43)Date of publication of application : 16.11.1987

(51)Int.Cl.

C07H 15/20

(21)Application number : 61-107465

(71)Applicant : NIPPON SEIKA KK

(22)Date of filing : 09.05.1986

(72)Inventor : KINOMURA KEISUKE
SAKAKIBARA TOSHIYUKI

(54) PRODUCTION OF TETRAACETYLARBUTIN

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled compound which is an intermediate for producing arbutin useful as an antimicrobial agent, etc., and having antioxidant action, by reacting β -pentaacetylglucose with hydroquinone using a specific reaction solvent.

CONSTITUTION: β -Pentaacetylglucose is reacted with hydroquinone using mono- and/or polyethylene glycol dialkyl ether, preferably ethylene glycol dibutyl ether, etc., as a reaction solvent to afford the aimed compound. The above- mentioned reaction is preferably carried out in the presence of a catalyst, e.g. tin tetrachloride, etc., and normally at 90W120° C under 3W150mmHg reduced pressure for 0.5W10hr. The molar amount of the hydroquinone is preferably 1.2W1.7 times based on the β -pentaacetylglucose, and the amount of the reaction solvent is preferably 0.5W5 times based on the β -pentaacetylglucose.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

English Translation of JP 62-263194 A

* NOTICES *

1. This document has been translated by computer using translation software, PAT-Transer V7 produced by Cross Language Inc. So the translation may not reflect the original precisely.
 2. The word which can not be translated is expressed by Japanese character.
 3. The drawings and tables are not translated.
-

Title of the invention

A manufacturing process of tetraacetyl arbutin

Claims

① If hydroquinone is reacted in β - pentaacetylglucose, and tetraacetyl arbutin is produced, it is manufacturing method of tetraacetyl arbutin including what a thing or / and polyethylene glycol dialkyl ether are used as a hit, reaction solvent.

Detailed description of the invention

A field of industrial application

The present invention is related to a new manufacturing process of tetraacetyl arbutin.

Tetraacetyl arbutin is important intermediate at the time of production of arbutin, and there is not, and even it in itself has useful character such as antioxidative effect.

Arbutin (Arbutin) is known as a compound included by natural plant 'ウワウルシ' for a long time, it is the chemical agent which is collected in Japanese pharmacopoeia by the sterilization capacity.

In addition, it is used recently by photographic use, and it is applied to the field of cosmetic using bleaching operation.

Prior art

Hydroquinone is reacted in β - pentaacetylglucose, and, like the following reaction formula, it is well known that tetraacetyl arbutin is got.

<reaction formula>

[among formula, Ac shows acetyl group.]

By way of example only, the method that melting is done, and it is mentioned above, and respond an existence bottom of catalytic substances such as Para toluenesulfonic acid, temperature of 130-140 degrees Celsius, an under vacuum [Keiichi Shishido, industrial chemistry magazine, 39, 456 (1936)], the method that catalytic substance existence uses benzene as solvent below, and respond a return current bottom [Doklady

Akad. Nauk, S. S. S. R., 86, 333 (1952)] is disclosed, but there are various kinds of weak points in these methods.

That is to say, control of reaction is difficult in a method of the former, and the browning substance that yield is around 30% and by-product peculiar to reaction of sugar derivative low produces as shown in a postscript comparative example, and there is shortcoming that purification is not easy, there is shortcoming that yield is slightly only lower than 20% dimension in a method of the latter again.

In addition, Wolfroms suggest that xylene is used as solvent in a method of the latter (M. L. Wolfrom, A. Thompson, "Methods in Carbohydrate Chem.", Vol. II, p211, 1963).

However, as for the yield, there are degree equal to or less than 50% and shortcoming to be low as shown in a postscript comparative example in a case with the use of these solvent.

The problems that invention is going to solve

It is an object of this invention is to provide the manufacturing process that it is done newly, and is preferred of the tetraacetyl arbutin that a weak point of the conventional method is broken off.

Means to solve problems

As a result that the person of present invention repeated a study zealously, when a thing or / and polyethylene glycol dialkyl ether are used as solvent in particular in the reaction, at a minimum, tetraacetyl arbutin is usually provided in high yield of higher than 70%, what can achieve an above object is found, if it is completed with the present invention, it is ivy in a solstice.

If the present invention that is to say reacts hydroquinone in β - pentaacetylglucose, and tetraacetyl arbutin is produced, manufacturing method of a thing or / and tetraacetyl arbutin including what polyethylene glycol dialkyl ether is used as is concerned as a hit, reaction solvent.

In the present invention, that a thing or / and a polyethylene glycol dialkyl ether are used as reaction solvent is done with essential.

For a thing or / and a polyethylene glycol dialkyl ether, general formula $R_1-O(CH_2CH_2O)_n-R_2$ [among formula as for R_1 and R_2 equivalence it is different, and it is shown to that alkyl group of carbon number 1-4 n shows 1-4 integers.] is preferable, and the thing which it attends, and is expressed can be used.

In addition, while, for a thing or / and a polyethylene glycol dialkyl ether, removal does acetic acid doing vice-life at the time of reaction, what have high boiling point more than around 20 degrees Celsius than boiling point (118 degrees Celsius /760mmHg) of acetic acid is desirable to enable that it makes reaction be worse.

That is to say, the thing that the boiling point is higher than 140 degrees Celsius /760mmHg degree is preferable.

For example, for a particularly preferred thing or / and polyethylene glycol dialkyl ether, ethylene glycol dibutyl ether ($\text{C}_4\text{H}_9\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_4\text{H}_9$, bp. 203.6 °C /760mmHg), diethylene glycol dimethyl ether ($\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_3$, bp. 161 °C /760mmHg), diethylene glycol diethyl ether ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_2\text{H}_5$, bp. 190 °C /760mmHg), diethylene glycol dipropyl ether ($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_3\text{H}_7$, bp. 219 °C /760mmHg), diethylene glycol dibutyl ether ($\text{C}_4\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}_4\text{H}_9$, bp. 254 °C /760mmHg), a tetraethylene glycol dimethyl ether ($\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_3$, bp. 276 °C /760mmHg), tetraethylene glycol dibutyl ether ($\text{C}_4\text{H}_9\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{C}_4\text{H}_9$, bp. 330 °C /760mmHg) can be given.

In the present invention, thing or / and at least one kind of polyethylene glycol dialkyl ether are used.

A present invention manufacturing process can be performed with a conventional method approximately similarly except that the particular reaction solvent is used.

That is to say, objective tetraacetyl arbutin can be got by reacting β - pentaacetylglucose and hydroquinone in the particular reaction solvent.

Preferably 1.1-2.0 times molar quantity degree is particularly desirable, and quantity of use of hydroquinone had better be done with 1.2-1.7 times molar quantity dimension more than normal 1 time molar quantity as against β - pentaacetylglucose.

Quantity of use of the particular reaction solvent can be selected out of a wide range, but preferably 0.2-10 weight time dimension had better be usually done with 0.5-5 weight time dimension for β - pentaacetylglucose.

As for the reaction temperature and the pressure force, it is preferable to be a temperature bottom of normal around 90-120 degrees Celsius, an under vacuum of 3 - 150mmHg degree.

The acetic acid which is reaction by-product can be removed from reaction system by assuming pressure force, reaction is promoted.

In addition, it is preferable to perform reaction in the presence of a catalytic substance.

For example, para toluenesulfonic acid, zinc chloride, phosphorus oxychloride, sulfuric acid, cation exchange resin, tin tetrachloride can be nominated for the catalytic substance which can be used, it is suitable that the use quantity is usually 0.05-5 % by weight dimension of β - pentaacetylglucose.

In addition, it is suitable that discrimination time usually assumes 0.5-10 length of time degree.

Thus, the tetraacetyl arbutin which is a provided purpose compound can be refined by recrystallization, various chromatograph E.

Tetraacetyl arbutin can be led to arbutin easily by hydrolyzing according to the conventional method.

An effect of the invention

According to the present invention manufacturing process, the particularly remarkable effect which it is usually got the tetraacetyl arbutin which is a purpose compound from in high yield more than 70% at least is played.

In addition, because generation of the browning material which is by-product peculiar to reaction of sugar derivative is had few, effect that purification is easy is provided.

The reason, reactant, solubility of product are preferable, and, by a thing with the use of the particular reaction solvent, it is conceivable that reaction being homogeneous system, the thing that can remove acetic acid doing vice-life from reaction system easily, isomer dislocation (transposition from β - body to α - body) of product are remarkable with a thing by few things.

An example

An example and a comparative example are given as follows, and the present invention is explained more concretely.

Example 1

Hydroquinone 16.5g (0.15 mol) and diethylene glycol dibutyl ether 70g and Para toluenesulfonic acid 0.5g are added into β - pentaacetylglucose 39g (0.1 mol), it was reacted at 15mmHg under vacuum 110 degrees Celsius for four hours or eight hours.

It made heptane 140g were added after a water closet at normal temperature, and precipitate a crystal.

Tetraacetyl arbutin 31.7g (yield 72%) were got in the case of both discrimination time when it recrystallized in ethyl alcohol solvent with the crystal.

The provided tetraacetyl arbutin was $[\alpha]_{25D} = -37.0$ degrees (benzene).

Comparative example 1

Hydroquinone 16.5g (0.15 mol) and Para toluenesulfonic acid 0.5g are added into β - pentaacetylglucose 39g (0.1 mol), it was reacted at 15mmHg under vacuum 135 degrees Celsius for 30 minutes.

It is extracted at chloroform 150ml after cooling, after having washed with water with the chloroform layer, chloroform was distilled, and it was removed.

It makes a little ethyl alcohol dissolve residue, it was added in the a large quantity of water.

JP,62-263194,A

The sediment is dissolved in ethyl alcohol again, it was about time when with line ivy in recrystallization, and tetraacetyl arbutin 13.6g (yield 31%) were got.

This thing was $[\alpha]_{25D} = -32.5$ degrees (benzene).

The product presented brown to include browning thing of sugar.

Comparative example 2

Hydroquinone 16.5g (0.15 mol) and xylene (bp. 138 °C /760mmHg) 120g and Para toluenesulfonic acid 0.5g are added into β - pentaacetylglucose 39g (0.1 mol), it was reacted at 150mmHg under vacuum 105 degrees Celsius for four hours or eight hours.

Xylene 80g are distilled, and, after a water closet, it is removed at room temperature, it made heptane was added into there, and precipitate a crystal.

Line ivy and roller tetraacetyl arbutin were got in recrystallization in ethyl alcohol solvent with the crystal.

A yield falls by extension of reaction time, it was 20.7g in 22.0g (yield 50%), eight hours in four hours (yield 47%).

The thing that the thing got in four hours got at $[\alpha]_{25D} = -35.0$ degrees (benzene) in eight hours was $[\alpha]_{25D} = -34.5$ degrees (benzene).

A fall of yield can estimate that isomer transposition happens with reaction passage of time.

Comparative example 3

Benzene is applied to solvent in substitution for xylene of comparative example 2, and it is line ivy by reaction.

Because, as for the benzene, the boiling point is 80 degrees Celsius /760mmHg, and it is not more possible for reaction under subatmospheric pressure than boiling point 118 degrees Celsius /760mmHg of acetic acid to be low, it is line ivy in reaction in a normal pressure bottom.

Because there is not the removal of acetic acid to produce, even if it is reacted for two hours that are optimum discrimination time without it stops in the case of xylene, and reaction advancing, the yield of tetraacetyl arbutin was 47%.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-263194

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)11月16日

C 07 H 15/20

7138-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 テトラアセチルアルブチンの製造法

⑯ 特 願 昭61-107465

⑰ 出 願 昭61(1986)5月9日

⑱ 発 明 者 木 野 村 圭 右 高砂市伊保町梅井318の3 日本精化株式会社研究所内
⑲ 発 明 者 榑 原 敏 之 高砂市伊保町梅井318の3 日本精化株式会社研究所内
⑳ 出 願 人 日本精化株式会社 大阪市東区備後町2丁目45番地
㉑ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

明 細 書

発明の名称 テトラアセチルアルブチンの製造法
特許請求の範囲

① β -ペンタアセチルグルコースにヒドロキノン
ノンを反応させてテトラアセチルアルブチンを
製造するに当り、反応溶媒としてモノ又はノ及び
ポリエチレングリコールジアルキルエーテル
を用いることを特徴とするテトラアセチルアル
ブチンの製造法。

発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、テトラアセチルアルブチンの新規な
製造法に関する。

テトラアセチルアルブチンは、アルブチンの製
造時の重要な中間体であるばかりでなく、それ自
体でも抗酸化作用などの有用な性質を有している。

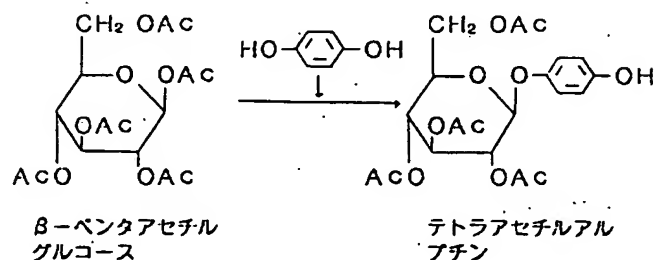
アルブチン(Arbutin)は天然植物“ウワウル
シ”に含まれる化合物として古くから知られてお

り、その殺菌能力から日本薬局方にも収録されて
いる化合物である。また、最近では写真用途に使
用されたり、漂白作用を利用して化粧品分野に応
用されたりしている。

従来の技術

下記反応式の如く、 β -ペンタアセチルグルコ
ースにヒドロキノンを反応させてテトラアセチ
ルアルブチンを得ることは、公知である。

< 反応式 >



〔式中、A Cはアセチル基を示す。〕

例えば、パラトルエンスルホン酸等の触媒の存在下、130～140℃の温度、減圧下に熔融して上記反応を行なう方法〔実戸圭一、工業化学雑誌、39、456(1936)〕、触媒存在下に溶媒としてベンゼンを用い還流下に反応を行なう方法〔Doklady Akad. Nauk, S.S.S.R., 86、333(1952)〕等が開示されているが、これらの方法には種々の欠点がある。即ち、前者の方法には反応のコントロールが困難で後記比較例に示されるように収率が30%程度と低く更に醗酵導体の反応に特有の副生物である褐変物質が生成して精製が容易でないという欠点があり、又後者の方法には収率が僅かに20%以下程度に過ぎないという欠点がある。

また、ウォルフロムらは、上記後者の方法において、溶媒としてキシレンを用いることを提案している(M. L. Wolfrom, A. Thompson,

"Methods in Carbohydrate Chem.", Vol. II, p 211, 1963)。しかし、これらの溶媒を用いた場合にも後記比較例に示されるように収率は50%以下程度と低いという欠点がある。

発明が解決しようとする問題点

本発明の目的は、上記従来方法の欠点が解消された、テトラアセチルアルブチンの新規にして好適な製造法を提供することにある。

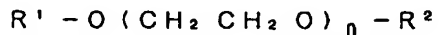
問題点を解決するための手段

本発明者は、鋭意研究を重ねた結果、前記反応において特に溶媒としてモノ又はノ及びポリエチレングリコールジアルキルエーテルを用いるときにはテトラアセチルアルブチンが通常少なくとも70%以上の高収率で得られ、上記目的を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち本発明は、β-ペンタアセチルグルコースにハイドロキノンを経由させてテトラアセチルアルブチンを製造するに当り、反応溶媒としてモノ

又はノ及びポリエチレングリコールジアルキルエーテルを用いることを特徴とするテトラアセチルアルブチンの製造法に係る。

本発明においては、反応溶媒としてモノ又はノ及びポリエチレングリコールジアルキルエーテルを用いることを必須とする。モノ又はノ及びポリエチレングリコールジアルキルエーテルとしては、一般式



〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なつて炭素数1～4のアルキル基を示し、 n は1～4の整数を示す。〕で表わされるものが好ましく使用できる。

また、モノ又はノ及びポリエチレングリコールジアルキルエーテルとしては、反応時に副生する酢酸を留去しつつ反応を進行させることを可能にするため、酢酸の沸点(118℃/760mmHg)よりも20℃程度以上高い沸点を有するもの

であるのが好ましい。即ち、沸点が140℃/760mmHg程度以上のものが好ましい。

特に好適なモノ又はノ及びポリエチレングリコールジアルキルエーテルとしては、例えば

エチレングリコールジブチルエーテル

($C_4H_9OCH_2CH_2OC_4H_9$ 、
b.p. 203.6℃/760mmHg)、

ジエチレングリコールジメチルエーテル

($CH_3-O(CH_2CH_2O)_2-CH_3$ 、
b.p. 161℃/760mmHg)、

ジエチレングリコールジエチルエーテル

($C_2H_5-O(CH_2CH_2O)_2-C_2H_5$ 、
b.p. 190℃/760mmHg)、

ジエチレングリコールジプロピルエーテル

($C_3H_7-O(CH_2CH_2O)_2-C_3H_7$ 、
b.p. 219℃/760mmHg)、

ジエチレングリコールジブチルエーテル

($C_4H_9-O(CH_2CH_2O)_2-C_4H_9$ 、

b.p. 254℃/760mmHg)、
 テトラエチレングリコールジメチルエーテル
 $(CH_3-O(CH_2CH_2O)_4-CH_3)$ 、
 b.p. 276℃/760mmHg)、
 テトラエチレングリコールジブチルエーテル
 $(C_4H_9-O(CH_2CH_2O)_4-C_4H_9)$ 、
 b.p. 330℃/760mmHg)等を挙げること
 ができる。本発明においては、モノ又は/及び
 ポリエチレングリコールジアルキルエーテルの少
 なくとも1種を用いる。

本発明製造法は、上記特定の反応溶媒を用いる
 以外は、従来方法とほぼ同様に行なうことができ
 る。即ち、β-ペンタアセチルグルコースとハイ
 ドロキノンを、上記特定の反応溶媒中で反応さ
 せることにより、目的のテトラアセチルアルブチ
 ンを得ることができる。ハイドロキノンの使用量
 は、β-ペンタアセチルグルコースに対して通常
 1倍モル量以上、好ましくは1.1~2.0倍モ

ル量程度、特に好ましくは、1.2~1.7倍モ
 ル量程度とするのが良い。上記特定の反応溶媒の
 使用量は、広い範囲から選択できるが、β-ペン
 タアセチルグルコースに対して通常0.2~10
 重量倍程度、好ましくは0.5~5重量倍程度と
 するのが良い。反応温度及び圧力は、通常90~
 120℃程度の温度下、3~150mmHg程度
 の減圧下であるのが好ましい。このような反応温
 度及び圧力とすることにより、反応副生物である
 酢酸を反応系から除去でき、反応が促進される。
 また、反応は触媒の存在下で行なうことが好まし
 い。使用し得る触媒としては、例えばパラトルエ
 ンスルホン酸、塩化亜鉛、オキシ塩化リン、硫酸、
 カチオン交換樹脂、四塩化スズ等を挙げることが
 でき、その使用量は通常β-ペンタアセチルグル
 コースの0.05~5重量%程度であるのが適当
 である。また、反応時間は、通常0.5~10時
 間程度とするのが適当である。

かくして得られる目的化合物であるテトラアセ
 チルアルブチンは、再結晶、各種クロマトグラフ
 イー等により精製することができる。テトラアセ
 チルアルブチンは、常法通り加水分解することによ
 り、容易にアルブチンに導くことができる。

発明の効果

本発明製造法によれば、目的化合物であるテト
 ラアセチルアルブチンを通常少なくとも70%以
 上という高収率で得られるという格別顕著な効果
 が奏される。また、糖誘導体の反応に特有の副生
 物である褐変物質の生成が殆んどないため、精製
 が容易であるという効果も得られる。その理由は、
 前記特定の反応溶媒を用いたことにより、反応物、
 生成物の溶解性が良く反応が均一系であること、
 副生する酢酸を反応系から容易に除去できること、
 生成物の異性体転位(β-体からα-体への転位)
 が著しく少ないこと等によるものと考えられる。

実施例

以下、実施例及び比較例を挙げて、本発明を更
 に具体的に説明する。

実施例 1

β-ペンタアセチルグルコース39g(0.1
 mol)にハイドロキノン16.5g(0.15
 mol)とジエチレングリコールジブチルエー
 ル70g及びパラトルエンスルホン酸0.5gを
 加え、15mmHg減圧下110℃にて4時間又
 は8時間反応させた。常温にて水洗後ヘプタン
 140gを加えて結晶を析出させた。その結晶を
 エチルアルコール溶媒にて再結晶を行なうとい
 ずれの反応時間の場合もテトラアセチルアルブチ
 ン31.7g(収率72%)を得た。得られたテト
 ラアセチルアルブチンは、 $[\alpha]_D^{25} = -37.0^\circ$ (ベンゼン)であつた。

比較例 1

β-ペンタアセチルグルコース39g(0.1
 mol)にハイドロキノン16.5g(0.15

mol) とパラトルエンスルホン酸 0.5 g を加え、15 mmHg 減圧下 135℃ にて 30 分間反応させた。冷却後クロロホルム 150 ml にて抽出し、クロロホルム層を水洗した後、クロロホルムを蒸留除去した。残渣を少量のエチルアルコールに溶解させ、多量の水中に添加した。沈澱物を再びエチルアルコールに溶かし、再結晶を行つたところ、テトラアセチルアルブチン 13.6 g (収率 31%) を得た。このものは、 $[\alpha]_D^{25} = -32.5^\circ$ (ベンゼン) であつた。生成物は、糖の褐変物を含むために褐色を呈していた。

比較例 2

β -ベンタアセチルグルコース 39 g (0.1 mol) にヒドロキノン 16.5 g (0.15 mol) とキシレン (b.p. 138℃/760 mmHg) 120 g 及びパラトルエンスルホン酸 0.5 g を加え、150 mmHg 減圧下 105℃ にて 4 時間又は 8 時間反応させた。常温で水洗後、

キシレン 80 g を蒸留除去し、そこにヘプタンを加えて結晶を析出させた。その結晶をエチルアルコール溶媒にて再結晶を行つたところテトラアセチルアルブチンを得た。収量は、反応時間の延長により低下し、4 時間で 22.0 g (収率 50%)、8 時間で 20.7 g (収率 47%) であつた。4 時間で得たものは $[\alpha]_D^{25} = -35.0^\circ$ (ベンゼン) で、8 時間で得たものは $[\alpha]_D^{25} = -34.5^\circ$ (ベンゼン) であつた。収量の低下は、反応時間の経過と共に異性体転位が起きるためと推定できる。

比較例 3

比較例 2 のキシレンの代りにベンゼンを溶媒に用いて反応を行つた。ベンゼンは沸点が 80℃/760 mmHg で、酢酸の沸点 118℃/760 mmHg より低いいため減圧下の反応ができないので、常圧下にて反応を行つた。生成する酢酸の除去ができないため、キシレンの場合より反応が進

まず、最適反応時間である 2 時間反応させても、テトラアセチルアルブチンの収率は 47% であつた。

(以 上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

